

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****17 octobre 2012****DAONIL 5 mg, comprimé sécable**

B/20 (CIP : 34009 302 810-5 5)

B/100 (CIP : 34009 302 809-7 3)

B/180 (CIP : 34009 372 006-0 8)

HEMI-DAONIL 2,5 mg, comprimé sécable

B/60 (CIP : 34009 316 502-6 3)

B/180 (CIP : 34009 372 392-8 8)

Laboratoire SANOFI – AVENTIS France

DCI	glibenclamide
Code ATC (2012)	A10BB01 (sulfamide hypoglycémiant)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Diabète non insulino-dépendant, en association au régime adapté, lorsque ce régime n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<u>Date des AMM (procédure nationale) :</u> 27 mars 1974, validée le 18 décembre 1997 pour DAONIL 22 mars 1977, validée le 18 décembre 1997 pour HEMI-DAONIL
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques, hors insuline A10BB sulfamide hypoglycémiant A10BB01 glibenclamide
----------------	---

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2007 (JO du 29 avril 2009)

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Diabète non insulino-dépendant, en association au régime adapté, lorsque ce régime n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique. »

03.2 Posologie

Cf RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une étude clinique¹ issue d'une recherche bibliographique. Cette étude, n'ayant pas évalué spécifiquement le glibenclamide, ne peut être retenue par la Commission. Aucune donnée postérieure à la dernière évaluation par la Commission de la transparence, de méthodologie recevable et évaluant spécifiquement le glibenclamide, n'a été retrouvée dans la littérature.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 6 février 2007 au 5 février 2012).

Depuis le précédent avis rendu par la Commission, des modifications du RCP concernant notamment les rubriques mises en garde et précautions d'emploi, interactions, effets indésirables ont été réalisées (cf annexe).

Le principal effet indésirable est l'hypoglycémie. Le RCP précise que des hypoglycémies, parfois sévères et prolongées, peuvent survenir. Aussi, le glibenclamide ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement².

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel février 2012), la spécialité DAONIL a fait l'objet de 267 000 prescriptions dans 95% des cas dans l'indication de son AMM et à la posologie journalière moyenne 2,5 comprimés conformément à son RCP.

Le faible nombre de prescriptions de la spécialité HEMI-DAONIL (66 000 prescriptions) ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prise en charge du diabète de type 2 ont aussi été prises en compte^{3, 4, 5, 6}.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription (avis de la CT du 5 décembre 2007 pour DAONIL et HEMI-DAONIL), la place de ces spécialités dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, et al. Exénatide versus Glibenclamide in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12 : 233-40.

² Il est important de prendre des hydrates de carbone régulièrement en raison de l'augmentation du risque de survenue d'hypoglycémie, en cas de repas pris tardivement ou d'alimentation insuffisante ou déséquilibrée en hydrates de carbone.

³ National Institute for Clinical Excellence. London: NICE; 2009. Type 2 diabetes: newer agents Type 2 diabetes: newer agents Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes This short clinical guideline partially updates NICE clinical guideline 66. The recommendations have been combined with unchanged recommendations from CG66 in NICE clinical guideline 87.

⁴ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52:17-30.

⁵ Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN; 2010, Management of diabetes. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

⁶ Inzucchi S et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 5 décembre 2007 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.

Les spécialités DAONIL et HEMI-DAONIL entrent dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Leur rapport efficacité/ effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des traitements à utiliser en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, en bithérapie ou en trithérapie.

Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités DAONIL et HEMI-DAONIL reste important dans l'indication de leur AMM.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65%

► Conditionnements

Pour DAONIL 5 mg :

Les boîtes de 100 et 180 comprimés sont adaptées aux conditions de prescription.

La boîte de 20 comprimés n'est pas adaptée aux conditions de prescription.

Pour HEMI-DAONIL 2,5 mg :

Les boîtes de 60 et 180 comprimés sont adaptées aux conditions de prescription.

ANNEXE

RCP INITIAL (Rectificatif d'AMM du 10.07.2007)	MODIFICATIONS DU RCP (Rectificatif d'AMM du 11.08.2009)
4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi	4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi
<u>Mises en garde spéciales :</u> En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. Hypoglycémies : Des hypoglycémies peuvent survenir sous sulfamides hypoglycémisants. Certaines peuvent être sévères et prolongées. Une hospitalisation peut alors s'avérer nécessaire et le resucrage doit être éventuellement poursuivi sur plusieurs jours.	<u>Mises en garde spéciales :</u> Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). Chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD, des cas d'hémolyse aigüe ont été rapportés avec le glibenclamide. Sa prescription n'est donc pas recommandée chez ces patients, et le recours à une alternative, si elle existe, est fortement recommandée. En l'absence d'alternative, la décision doit prendre en compte pour chaque patient, le danger d'hémolyse et le bénéfice potentiel attendu du traitement. Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle sera dépistée. Hypoglycémies : Des hypoglycémies peuvent survenir sous sulfamides hypoglycémisants. Certaines peuvent être sévères et prolongées. Une hospitalisation peut alors s'avérer nécessaire et le resucrage doit être éventuellement poursuivi sur plusieurs jours. Ces hypoglycémies sont le résultat de l'action hypoglycémisante du glibenclamide et surviennent lorsque les doses de glibenclamide ne sont pas adaptées à l'état métabolique du patient (régime alimentaire, exercice physique et autres facteurs qui influencent le métabolisme). De plus des signes de contre-régulation adrénérurgique peuvent être observés : sueurs, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angine de poitrine et arythmie cardiaque. Le tableau clinique d'un malaise hypoglycémique sévère peut ressembler à un accident vasculaire cérébral. Les symptômes disparaissent en général après absorption d'hydrates de carbone (sucre) ou quand l'hypoglycémie est corrigée.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
	Mise à jour selon le Thésaurus
4.8 Effets indésirables	4.8 Effets indésirables
-Hypoglycémie : (voir rubriques 4.4 et 4.9). - Eruptions cutanéomuqueuses : prurit, urticaire, éruption maculopapuleuse. Quelques cas de photosensibilisation ont été rapportés. Exceptionnellement, vascularite allergique cutanée ou viscérale	<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u> - Hypoglycémie : (voir rubriques 4.4 et 4.9). Ces hypoglycémies peuvent être prolongées et sévères et ne sont pas toujours faciles à corriger. <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> - Eruptions cutanéomuqueuses : prurit, urticaire, éruption maculopapuleuse. - Quelques cas de photosensibilisation ont été rapportés

RCP INITIAL (Rectificatif d'AMM du 10.07.2007)	MODIFICATIONS DU RCP (Rectificatif d'AMM du 11.08.2009)
Troubles gastro-intestinaux : nausées, diarrhées, gêne épigastrique - Atteintes hépatiques : une augmentation des enzymes hépatiques a été notée avec la possibilité de survenue d'hépatites cytolytique ou cholestatique nécessitant l'arrêt du traitement - Atteintes hématologiques réversibles à l'arrêt du traitement : leucopénie, thrombocytopénie, plus rarement : agranulocytose, anémie hémolytique, aplasie médullaire et pancytopenie. - Cas d'hyponatrémie (cas isolés) - Autres anomalies biologiques : élévations occasionnelles moyennes à modérées de l'urémie et de la créatinine - Effet antabuse, en cas d'ingestion d'alcool pendant les repas. - Porphyrie hépatique et cutanée	<u>Atteintes du système immunitaire</u> -Manifestations d'hypersensibilité à type de bronchospasme, hypotension voire choc. <u>Affections gastro-intestinales</u> -Nausées, diarrhées, gêne épigastrique <u>Affections hépatobiliaires</u> - Atteintes hépatiques : une augmentation des enzymes hépatiques a été notée avec la possibilité de survenue d'hépatites cytolytique ou cholestatique nécessitant l'arrêt du traitement. Ces atteintes peuvent évoluer vers l'insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital. <u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> Atteintes hématologiques généralement réversibles à l'arrêt du traitement : - hyperéosinophilie, leucopénie, thrombocytopénie modérée ou sévère pouvant se manifester par un purpura. - plus rarement : agranulocytose, anémie hémolytique, aplasie médullaire et pancytopenie. <u>Investigations</u> - Cas d'hyponatrémie (cas isolés) - Elévations occasionnelles moyennes à modérées de l'urémie et de la créatinine <u>Affections oculaires</u> Troubles visuels transitoires à type de flou visuel ou troubles de l'accommodation, surtout en début de traitement, avec ou sans variation glycémique. <u>Troubles généraux</u> - Effet antabuse en cas d'ingestion d'alcool pendant les repas. - Expression clinique d'une porphyrie (hépatique ou cutanée) chez des patients porphyriques (voir rubrique 4.3). - Exceptionnellement, vascularite allergique cutanée ou viscérale pouvant menacer le pronostic vital.